

Міністерство охорони здоров'я України
Харківський державний медичний університет

ПСАРЬОВА ВАЛЕНТИНА ГРИГОРІВНА

УДК 616.127-004-092:611-018.74:616.127-004-002.17

ЕНДОТЕЛІАЛЬНІ ТА ЗАПАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У
ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

14.01.11 – кардіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2005

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України

Науковий керівник – Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор
Власенко Михайло Антонович, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри терапії та нефрології

Офіційні опоненти – Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор
Латогуз Іван Кіндратович, Харківський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри внутрішніх хвороб, лікувальної фізкультури та спортивної медицини.

Доктор медичних наук, професор **Ніконов Вадим Володимирович**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри швидкої та невідкладної допомоги.

Провідна установа – Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска АМН
України, відділ серцевої недостатності, м. Київ

Захист відбудеться „27”травня 2005 р. в 10.00 годин, на засіданні спеціалізованої вченої ради Д
64.600.04 при Харківському державному медичному університеті МОЗ України за адресою: 61022,
м. Харків, пр. Леніна, 4.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Харківського державного медичного університету
МОЗ України (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4)

Автореферат розісланий „20”квітня 2005 р

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради.

кандидат медичних наук, доцент

Т.В.Фролова

Загальна характеристика роботи

Актуальність теми. Проблема серцевої недостатності, механізмів її розвитку, прогресування та лікування залишається однією з найбільш актуальних клінічних проблем у медичній практиці. Актуальність даної проблеми обумовлена відносно високою частотою СН серед населення, що в цілому складає в популяції 1-2 % (М.А. Гуревич, А.М. Григор'єва, 2002) і прогресуючим її збільшення. Передбачається, що до 2010 року число хворих на СН досягне 7% (С.Н. Терещенко і співавтори 1999). При цьому серед причин СН перше місце посідає ішемічна хвороба серця, у тому числі і перенесений інфаркт міокарда (Л.Г.Воронков, 1999). Незважаючи на вдосконалення принципів терапії, упродовж першого року після виникнення СН вмирає до 15% хворих, а до 5-6 року летальність сягатиме 67-80% (Д.В. Преображенський, Б.А. Сидоренко, 2002, 2001, А. Мочава, 1999). Усе це спричинило нагальність поглибленого вивчення проблеми розвитку та лікування ХСН у хворих з атеросклеротичним і постінфарктним кардіосклерозом, механізмів її формування, стану ендотеліальних і запальних процесів і можливостей активного терапевтичного втручання (Л.Г.Воронков, 1998, 2003). Еволюція концепції, яка максимально пояснює патофізіологічні механізми, що лежать в основі формування СН, і визначає підходи в її лікуванні, здійснювалася в декілька етапів. Основне значення надавалось зниженню скорочувальної функції серцевого м'яза (Л.Т. Малая, Ю.Г. Горб, І.Д. Рачинський, 1994, С.В. Зіц, 2000), пов'язане з порушенням перфузії органів та тканин і активації нейрогуморальних механізмів. Сигналом активації нейрогуморальних систем і причиною виникнення СН є зниження насосної функції міокарда та порушення периферичного кровообігу разом зі збільшенням перед- і пост навантажувальних характеристик. Відповідно до цієї концепції активація симпатичної частини вегетативної нервової системи та ренін – ангіотензин – альдостеронової системи при ХСН обумовлює гемодинамічні порушення внаслідок констрикції периферичних артерій та артеріол, а також збільшення затримки натрію та води. У наш час вона є досить визнаною, підтвердженою результатами багатьох досліджень і характеризується впровадженням у клінічну практику інгібіторів ангіотензин - перетворюючого ферменту та антагоністів рецепторів ангіотензину II 1го субтипу (Л.Г. Воронков, 2000, 2003, В.А. Візір, А.Є. Березін, 2002). За допомогою цієї моделі були пояснені причини виникнення патологічного ремоделювання судин, що лежить в основі еволюції СН (Е. Braunwald, 2001). Результати клінічних досліджень показали, що, незважаючи на покращення клінічного стану хворих та зниження ризику кардіоваскулярних змін при використанні інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину – II 1го субтипу, СН продовжує прогресувати, хоча і менш інтенсивно (В.Ю. Марєєв, 2001). Усе вище зазначене зумовило цілеспрямований пошук причин формування дисфункції лівого шлуночка та збільшення важкості СН. Протягом останнього часу запропоновано нову теорію прогресування СН, в основі якої лежать положення про наявність дисфункції ендотелію (D.L. Brutsaert, T. Bachetti,

2002, 2003), імунної активації та системного запалення і участі ендотеліальних механізмів у процесах ремоделювання та апоптозу, (G.S. Filippatos і спів.) при СН та значення маркерів запальних процесів для незадовільного прогнозу та високого кардіоваскулярного ризику (J. Pasic, W.C. Levy, M.D. Sullivan, 2003). Згідно з концепцією, активація нейрогуморальних механізмів (D.L. Mann, 1999,2002) макрофагів та моноцитів у плазмі та міжтканинній рідині, що виникають при порушеннях кровоплину та мікроциркуляції, є індуктором синтезу прозапальних цитокінів та ендотеліальних вазопресорних і мітогенних субстанцій (ендотеліну-1, ФНП-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6) і послаблення синтезу антизапальних цитокінів і вазодилататорних сполук (В.А Візир і співавтори, 1999,2000, A. Tedgui, Z. Mallat, 2000). На основі цієї точки зору вивчення змін рівня ендотеліальних чинників та прозапальних цитокінів, їх взаємозв'язку з клінічними проявами є досить важливим напрямком у вивченні проблеми СН.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до тематики наукових досліджень кафедри терапії і нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України з проблеми „Стан морфофункціональних характеристик, нейрогуморальних систем та ліпідного обміну у хворих на серцеву недостатність та методи їх корекції” (№ державної реєстрації 0102U002553).

У рамках зазначеної теми автором проведено обстеження тематичних хворих, дослідження рівня в крові ЕТ-1, 6-кето-ПГФ1 α , цАМФ, цГМФ, норадреналіну і маркерів запалення СРБ, ФНП1 α , ІЛ-1 β ,ІЛ-6 і вивчення фармакодинамічних впливів еналаприлу, лозартану та метопрололу на їх вміст у периферичній венозній крові, здійснено глибокий аналіз одержаних даних.

Мета роботи: оптимізація діагностики та лікування хворих на ішемічну хворобу серця з хронічною серцевою недостатністю на основі вивчення ендотеліальних (ЕТ-1, 6-кето-ПГФ1 α , цАМФ, цГМФ) і запальних механізмів (СРБ, ФНП1 α , ІЛ-1 β ,ІЛ-6) і вплив на їх рівень лікувальних препаратів – інгібітора АПФ, еналаприлу, блокатору рецепторів ангіотензину II, лозартану та β -адреноблокатора, метопрололу.

Завдання дослідження:

1. Вивчити вміст вазопресорних ендотеліальних субстанцій за рівнем в крові ендотеліну-1 і цАМФ у хворих на ХСН.
2. Виявити активність вазодилататорних механізмів за вмістом у крові цГМФ і 6-кетоПГФ1 α при ХСН.
3. Дослідити вміст у крові маркеру запалення СРБ, прозапальних цитокінів (ФНП1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6).
4. Проаналізувати зміни прозапальних цитокінів і показників дисфункції ендотелію в залежності від функціонального класу ХСН.

5. Визначити вплив лікування інгібітором АПФ, еналапрілом, блокатором рецепторів ангіотензину II, лозартаном і селективним β -адреноблокатором, метопрололом на функціональний стан ендотелію і рівень прозапальних цитокінів у хворих на ХСН, обумовлену ішемічною хворобою серця.

Об'єкт дослідження: хронічна серцева недостатність, яка обумовлена ішемічною хворобою серця.

Предмет дослідження: функціональний стан ендотелію і запальних цитокінових механізмів у хворих серцевою недостатністю, яка обумовлена ішемічною хворобою серця.

Методи дослідження. Для вирішення поставленої мети і завдань використовувались загальноклінічні методи дослідження – вивчення анамнезу, об'єктивних даних, результатів загальноклінічних досліджень крові та сечі, добового діурезу, ліпідного спектру крові, С – реактивного білку; радіоімунологічні, імуноферментативні, денситометричні

Наукова новизна одержаних даних. У дисертаційній роботі наведено нове вирішення наукового завдання що полягає в слідуючому:

- визначені характерні ознаки дисфункції ендотелію та активації запальних механізмів у хворих на серцеву недостатність при ІХС, починаючи з ранніх етапів її розвитку.
- виявлено, що дисбаланс у системі ендотеліальних регуляторних механізмів при III- IV ФК СН проявляється активацією вазопресорних систем у вигляді значного підвищення в крові ендотеліну – 1 та цАМФ при помірному підвищенні утворення простагліну і суттєвому зниженні оксиду азоту, інтегральним показником базального синтезу якого є цГМФ.
- ґрунтовно доведено специфічність активації запальних механізмів при ХСН, маркером яких є підвищення в крові вмісту С- реактивного білку та запальних цитокінів ФНП1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, індукторів запального процесу, та залежність їх від ФК ХСН. Інтенсивність запального процесу при ХСН прогресує з протіканням захворювання, активація утворення в крові ФНП1 α досягає максимуму при III ФК ХСН; ІЛ-1 β - при III- IV ФК СН та ІЛ-6 при всіх функціональних класах серцевої недостатності.
- доведено специфіку дії інгібітора АПФ, еналаприлу і блокатора рецепторів ангіотензину-II, лозартану, на функцію ендотелію при СН: наявність нормалізуючого ефекту дії у хворих з вираженою дисфункцією ендотелію при III- IV ФК СН та визначені фармакологічні ефекти β -адреноблокади метопрололом і блокади РААС еналаприлом на активність запальних механізмів та цитокінової ланки при СН, обумовленої ІХС.

Практичне значення роботи. Отримані результати можуть бути використані практичними лікарями та науковцями з метою оптимізації діагностики і оцінки перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця. На основі проведеного дослідження запропоновані діагностичні критерії дисфункції ендотелію та запальних процесів у хворих на серцеву недо-

статність. Обґрунтована цінність визначення показників ендотеліну-1, СРБ, ФНП1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 для оцінки функціонального класу ХСН. Розроблені критерії застосування модуляторів дії РААС і β -адреноблокаторів у хворих на ХСН, що дозволяє цілеспрямовано поліпшувати функціональний стан ендотелію і зменшувати інтенсивність запальних процесів. При цьому перевагу для корекції стану запальних процесів та дисфункції ендотелію слід надавати інгібітору АПФ еналаприлу, та блокатору рецепторів ангіотензину-2, лозартану, при III- IV функціональному класі СН, а β -адреноблокатору метопрололу, починаючи з ранніх стадій серцевої недостатності.

Результати проведених досліджень впроваджені в лікувальних закладах м.Харкова та Харківської області (санаторій „Роща”), м.Суми (Сумська обласна лікарня, міська клінічна лікарня №5)

Особистий внесок здобувача. Автором проведений підбір тематичних хворих на ішемічну хворобу серця з недостатністю кровообігу, подальше обстеження, безпосередня участь у клінічній і лабораторно-інструментальній діагностиці.

Самостійно проведено інструментальне дослідження серцево-судинної системи, забір крові, здобувач залучалась до проведення біохімічних, радіоімунологічних та інструментальних досліджень. Автором сформульована мета, завдання дослідження, складений план, проведено аналіз отриманих результатів, статистичну обробку з використанням електронно-обчислювальної техніки, представлено для обговорення результати дослідження, сформульовано основні положення та висновки в дисертації.

Апробація результатів дисертації. Результати дослідження обговорені на засіданні кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти (2004 р.), на конференціях молодих учених інституту терапії АНМ України (м. Харків, 2003р.), конференції молодих учених ХМАПО (2003р.), конференціях із сімейної медицини ХМАПО (2003р.), Всеукраїнській науково – практичній конференції з міжнародною участю ” Ліки – людині”(Харків, 2004).

Обсяг і структура дисертації. Дисертація складається із вступу, двох глав огляду літератури, чотирьох глав особистих спостережень, підсумку, висновків, практичних рекомендацій, та бібліографії (230 найменувань), яка містить 58 вітчизняних та 172 іноземних авторів. Робота викладена на 153 сторінках, ілюстрована 12 таблицями та 10 малюнками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи. Під час виконання роботи обстежено 119 хворих ІХС (108 чоловіків, 11 жінок віком від 36 до 78 років). Контрольна група склала 21 особу відповідно до статі і віку груп, що підлягала дослідженням. Критерієм відбору хворих для спостереження була наявність ішемічної хвороби серця. Діагноз встановлювався на основі скарг хворих, анамнезу хвороби, даних об'єктивного та лабораторних методів дослідження. При визначенні функціонального класу ХСН користувались класифікацією NYHA (1964), для цього використовували показники тесту з 6 –

хвилинною ходою. Відповідно до цього ІФК ХСН був встановлений у 32 хворих (26,8%), ІІФК – у 38 (31,9%), ІІІФК – у 20 (16,8%), ІVФК – у 12 (10,1%). У 17 хворих (14,3%) ознак серцевої недостатності не спостерігалось. Серед факторів ризику ІХС була виявлена ГБ І- ІІ ст. у 43 осіб. (36,1%), паління на момент обстеження у 57 (47,9%), надлишкова вага тіла – у 12 (10,1%), цукровий діабет ІІ типу в стадії компенсації у 8 (6,7%). У 23 хворих спостерігалась не часта (до 5 за 1хв.) екстрасистолічна аритмія та у 19 хворих – миготлива аритмія (у 9 постійна форма). Критеріями виключення хворих із обстеження була наявність підвищення артеріального тиску більш ніж 180/100 мм рт.ст., хронічних запальних захворювань внутрішніх органів, гострих порушень мозкового кровообігу та інфаркту міокарда давністю менш ніж за 6 місяців до обстеження та рівень гемоглобіну в крові менше 100 г/л.

Дизайн дослідження складався із первинного обстеження, розподілу хворих на основну (96 хворих) та порівняльну групи (23 хворих) та повторного обстеження через 4-8 тижнів. Основна група, у свою чергу, розподілялась на підгрупи, в залежності від способу лікування. Використана доза еналаприлу – 20мг, метопрололу -100мг, лозартану – 50мг на добу. Порівняльна група одержувала лікування з використанням серцевих глікозидів та діуретиків при необхідності. Достовірність змін аналізувалась в порівнянні з даними, одержаними при початковому обстеженні.

До комплексу обстеження входило визначення наступних імунобіохімічних параметрів: прозапальних цитокінів (ФНП1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6) та СРБ імуноферментним методом за допомогою наборів фірми „Протеиновый контур” (Росія), „IBL” (Hamburg), „Eucarido” (USA) для СРБ, циклічних нуклеотидів (цГМФ, цАМФ) імуноферментним методом з використанням наборів реагентів „ИФ А-АФ-цАМФ” та „ИФ А-АФ-цГМФ” виробництва АТ „Биоиммуноген” (Росія); ендотеліну-1 радіоімунологічним методом за допомогою набору реактивів фірми DRG(США) відповідно до інструкції, 6-кето ПГФ1 α імуноферментним методом за допомогою реактивів центру медичних біотехнологій „Аспид” (Росія), норадреналіну денситометричним методом за допомогою набору реактивів „Noradrenalin ELISA”

Інструментальні методи включали: електрокардіографію, рентгентелевізійне дослідження органів грудної клітки, ехокардіоскопію, пробу з дозованим фізичним навантаженням для оцінки ФК ХСН.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась методами параметричної і непараметричної статистики на персональному комп'ютері з використанням статистичної програми „Біостатистика”.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз вмісту ендотеліну-1 та інших ендотеліальних факторів у плазмі крові хворих ІХС, ускладненої ХСН, показав (таблиця 1,2), що у хворих ІХС без наявності СН спостерігалось поси-

лення ендотеліальної дисфункцій у вигляді підвищення вмісту цАМФ в 2,5 рази ($p < 0.001$), зниження вмісту цГМФ на 13,6% ($p < 0.05$) і підвищення вмісту ендотеліну-1 на 24,6% ($p < 0.001$) при вмісті 6-кето-ПГФ1 α на рівні здорових осіб. При виникненні СН І ФК цАМФ також був підвищений в 2,4 ($p < 0.01$) рази в порівнянні з контролем при ще більшому зниженні вмісту цГМФ (на 31,1% $p < 0,05$), підвищеному вмісті ендотеліну-1 ($6,7 \pm 1,88$ пг/мл; $p < 0.01$) і деякому підвищенні 6-кето-ПГФ1 α до $100,8 \pm 21,44$ пг/мл, що на 17,6% вище контрольного показника. ХСН ІІ ФК характеризувалась високим рівнем цАМФ у крові (у 1,9 раза), нормалізацією цГМФ до $7,2 \pm 1,78$ нмоль/л, у контролі $7,4 \pm 1,32$ нмоль/л, або зниженням його всього на 2,8%, підвищенням рівня ендотеліну-1 на 21,1% ($p < 0.01$) і 6-кето-ПГФ1 α на 38,8% ($118,8 \pm 17,72$ пг/мл) ($p < 0.05$).

При ХСН ІІІ ФК зміни вмісту нейрогуморальних та клітинних ефекторів були аналогічні до попередніх. При цьому рівень цАМФ був підвищений в 2,8 рази ($p < 0,01$) і знижений вміст цГМФ на 10,1% при деякому збільшенні 6-кето-ПГФ1 α на 18,8%. Суттєво збільшився рівень ендотеліну-1 (на 71,9% у порівнянні з контролем ($p < 0,01$) і на 42% у порівнянні з попередньою групою ХСН ІІ ФК ($p < 0,0001$)).

Таблиця 1

**Вміст ендотеліну-1, цАМФ, цГМФ, 6-кето-ПГФ1 α у хворих з ХСН,
що обумовлена ІХС ($M \pm SD$)**

Показник	Групи хворих			
	Контрольна група n=21	ІХС без ХСН n=17	ІХС з ХСН n=50	Загальна група n=67
цАМФ, нмоль/л	$11,3 \pm 2,6$	$28,4 \pm 4,65^*$	$24,6 \pm 6,4^*$	$24,7 \pm 5,70^*$
цГМФ, нмоль/л	$7,4 \pm 1,3$	$6,4 \pm 1,24^{**}$	$6,97 \pm 2,32$	$6,8 \pm 2,41$
Ендотелін-1, пг/мл	$5,7 \pm 1,4$	$7,14 \pm 1,23^*$	$14,8 \pm 3,42^{\bullet}$	$12,8 \pm 4,91^{\bullet}$
6-кето-ПГФ1 α пг/мл	$85,4 \pm 21,6$	$85,7 \pm 18,63$	$102,2 \pm 37,6$	$98,0 \pm 27,34$

Примітка * $p < 0.001$ у порівнянні з контрольною групою

** $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою

• $p < 0,01$ у порівнянні з групою ІХС без ХСН

Максимальних змін рівень ендотеліну-1 досяг у хворих ХСН IV ФК, він збільшився до $24,1 \pm 3,65$ пг/мл, перевищуючи в 4 рази як рівень контрольної групи ($p < 0,01$), так і вміст у хворих з ХСН меншими функціональними класами ($p < 0,0001$), при високому підвищенні вмісту цАМФ в 1,6 рази в порівнянні з контролем, зниження рівня цГМФ на 27,6% ($p < 0,05$) і незначно підвищений вміст 6-кето-ПГФ1 α (на 17,4%).

Таблиця 2

**Маркери функції ендотелію у хворих з хронічною СН
при ішемічній хворобі серця (M \pm SD)**

ФК ХСН	Показники				
	цАМФ нмоль/л	цГМФ нмоль/л	ендотелін-1 пг/мл	6-кето-ПГФ1 α пг/мл	норадреналін пг/мл
ХСН-0 ФК n=17	$28,4 \pm 4,65^*$	$6,4 \pm 1,24^{**}$	$7,1 \pm 1,23^*$	$85,7 \pm 18,63$	
ХСН-I ФК n=22	$27,1 \pm 6,3^*$	$5,1 \pm 1,12^{**}$	$6,7 \pm 1,88^*$	$100,8 \pm 21,44$	$456,6 \pm 20,1^*$
ХСН-II ФК n=14	$21,7 \pm 5,73^*$	$7,2 \pm 1,78$	$6,9 \pm 2,11^*$	$118,8 \pm 17,72^{**}$	$423,8 \pm 48,0^*$
ХСН-III ФК n=9	$31,4 \pm 6,35^*$	$6,6 \pm 0,94$	$9,8 \pm 1,73^*$	$101,8 \pm 18,13$	$651,0 \pm 85,1^*$
ХСН-IV ФК n=5	$18,2 \pm 3,41$	$6,1 \pm 0,85^{**}$	$24,1 \pm 3,65^{\bullet}$	$100,6 \pm 19,27$	$655,8 \pm 84,3^{\bullet}$
Контрольна група n=21	$11,3 \pm 2,6$	$7,4 \pm 1,32$	$5,7 \pm 1,4$	$85,4 \pm 21,6$	$306,7 \pm 54,73$

Примітка * $p < 0.01$ у порівнянні з контрольною групою.

** $p < 0.05$ у порівнянні з контрольною групою.

\bullet $p < 0.0001$ у порівнянні з меншим функціональним класом.

При вивченні вмісту НА в плазмі периферичної крові при ХСН було встановлено, що ІФК ХСН характеризується підвищенням в 1,5 рази, ІІФК ХСН – у 1,4 рази, ІІІФК ХСН в 2,1 рази, і ІVФК ХСН в 2,1 рази. ($p < 0.01$)

Таким чином, для дисфункції ендотелію характерно, у першу чергу, порушення базального синтезу оксиду азоту і, можливо, компенсаторне підвищення синтезу і секреції простацикліну в кровообіг у сукупності з підвищенням синтезу ендотеліну-1 та активності симпатичної нервової системи.

З погляду на те, що атеросклероз є запальним процесом, а ІХС та СН є одними із його проявів, запропоновано для прогнозування погіршень та виникнення коронарних епізодів і СН використовувати такі маркери запалення, як С-реактивний білок, цитокіни: ФНП1 α , ІЛ-6, ІЛ-1 β (Таб.3,4)

Таблиця3

Вміст маркерів запалення у хворих ХСН на фоні ІХС ($M \pm SD$)

Групи хворих	Показники			
	СРБ, нг/мл n=39	ФНП1 α , пг/мл n=45	ІЛ-6, пг/мл n=42	ІЛ-1 β , пг/мл n=39
з ХСН	5879.7 \pm 843*	170.6 \pm 24,8*	130,9 \pm 24,7*	181,3 \pm 32,4*
Контрольна група	1129.6 \pm 349.8 n=21	26,4 \pm 4,8 n=21	33,9 \pm 8,6 n=21	25,4 \pm 4,2 n=21

Примітка * $p < 0,001$ у порівнянні з контролем

В наших дослідженнях отримані результати свідчать про те, що у всіх групах спостереження концентрація прозапальних цитокінів (табл. 3), а саме ФНП1 α , ІЛ-1, ІЛ-6, а також СРБ були підвищені і достовірно різнились від такої групи контролю ($p < 0.001$). Зміни показників активності запалення у хворих ХСН характеризувались збільшенням вмісту СРБ в середньому 5,2 рази ($p < 0,001$) у порівнянні зі здоровими особами, ФНП1 α в 6,5 рази ($p < 0,001$), ІЛ-1 β в 7,1 рази ($p < 0,001$) і ІЛ-6 до 130,9 \pm 24,7 (контрольна група 33,9 \pm 8,6 ($p < 0,001$)).

Підвищення вмісту СРБ і прозапальних цитокінів свідчить про активацію процесів запалення, у механізмі індуціювання якого, можливо, має значення дисфункція ендотелію, за рахунок зниження синтезу оксиду азоту і суттєвого підвищення ендотеліну-1, а також гіпоксія периферичних тканин.

**Вміст маркерів запалення у хворих ІХС в залежності
від функціонального класу ХСН(M±SD)**

ФК ХСН	Показники			
	СРБ, нг/мл n=39	ФНП1α, пг/мл n=45	ІЛ-6, пг/мл n=42	ІЛ-1β, пг/мл n=39
I	3633,3±266,9*	134,9±21,6*	106,6±20,9*	135,1±33,3*
II	6495.0±397,3**	173.7±28.4*	117.1±16.9*	145.9±32.7*
III	5874.5±514,3*	253.2±31.6**	139.1±62.4*	344.6±54.4*
IV	6229.4±212,7*	96.1±22.4*	157.3±39.6**	420.5±84.5**
Контроль- на група	1129.6±349,8 n=21	26.4±4.8 n=21	33,9±8,6 n=21	25.4±4.2 n=21

Примітка *p<0,01 у порівнянні з контролем.

**p<0,05 у порівнянні з меншим функціональним класом.

Аналізуючи зміни вмісту індикаторів запалення при ФК СН (таблиця 4), необхідно відмітити збільшення вмісту СРБ у хворих СН I ФК в 3,1 рази та в 5-6 разів при СН II, III, IV ФК. Це свідчить про інтенсивність процесів запалення, починаючи з II ФК та збереження цього збільшення до термінальної стадії захворювання. Що стосується ФНП1α, ІЛ-1β, ІЛ-6, то суттєве збільшення їх вмісту відмічено, починаючи з I ФК СН. Підвищення вмісту в крові ФНП1α максимально виражене у хворих ХСН III ФК і достовірно знижується, залишаючись все ж підвищеним в порівнянні з контрольною групою у хворих ХСН IV ФК. Вміст ІЛ-6 та ІЛ-1β більш суттєво підвищений у хворих з тяжкими функціональними класами СН III та IV, що свідчить про їх участь у патогенезі СН як з точки зору прогресування хронічного запального процесу, так і безпосереднього впливу цитокінів на міокард. Аналізуючи зміни СРБ і цитокінів ФНП1α, ІЛ-1β, ІЛ-6, слід звернути увагу на достатньо чіткий позитивний взаємозв'язок між їх вмістом і ступенем декомпенсації.

Дисфункція ендотелію має важливе значення для створення негативних впливів у судинній стінці і порушенні функції гладком'язкових та інших клітин судинної стінки при захворюванні ІХС.

З цієї точки зору вивчення ЕТ-1 та інших гуморальних факторів регуляції судинного тонуусу і медикаментозна корекція виявлених порушень є важливим напрямком у вивченні проблеми СН. При обстеженні хворих на серцеву недостатність, пролікованих еналаприлом та лозартаном на протязі 4-х тижнів були отримані наступні результати.

Таблиця 5

**Вміст цАМФ, цГМФ, ендотеліну-1, 6-кето-ПГФ1 α у хворих ХСН
під впливом лікування модулятором РААС еналаприлом. (M \pm SD)**

ФК ХСН n=30	цАМФ нмоль/л		цГМФ нмоль/л		ендотелін-1 пг/мл		6-кето-ПГФ1 α пг/мл	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ХСН-0 ФК	23,2 \pm 6,8	23,1 \pm 7,4	5,8 \pm 1,9	5,3 \pm 1,6	8,4 \pm 1,7	5,8 \pm 1,2*	113,8 \pm 26,3	96,8 \pm 28,7
ХСН-I ФК	17,7 \pm 5,4	18,5 \pm 5,9	6,1 \pm 1,7	6,0 \pm 1,8	7,4 \pm 1,3	6,7 \pm 1,1	103,5 \pm 29,4	97,3 \pm 27,5
ХСН-II ФК	18,5 \pm 5,4	27,3 \pm 7,4*	7,2 \pm 1,9	6,1 \pm 1,5	8,4 \pm 1,1	5,9 \pm 1,0*	99,8 \pm 21,4	124,0 \pm 22,7
ХСН-III ФК	20,5 \pm 4,8	17,5 \pm 4,6	6,1 \pm 1,3	5,2 \pm 1,4*	8,8 \pm 1,4	7,2 \pm 1,2*	105,5 \pm 25,4	101,5 \pm 26,8
ХСН-IV ФК	20,3 \pm 4,9	21,8 \pm 5,1	5,8 \pm 1,4	5,2 \pm 1,5*	29,4 \pm 4,6	12,2 \pm 2,7*	106,6 \pm 28,7	132,6 \pm 32,4*
Контр. група	11,3 \pm 2,6		7,4 \pm 1,3		5,7 \pm 1,4		85,4 \pm 21,6	

Примітка *p<0.05 у порівнянні з вихідним рівнем

Загалом у групі хворих, пролікованих еналаприлом, був підвищений вміст ендотеліну-1 на 59% в порівнянні з контролем (p<0,001), який під впливом терапії знизився на 25,8% (p<0,01) і склав 6,6 \pm 1,3 пг/мл проти 8,9 \pm 1,7пг/мл до лікування.

Лікування лозартаном характеризувалось аналогічними змінами. Після проведеної терапії рівень ендотеліну-1 знизився на 16,2% і склав 6,2 \pm 1,4 пг/мл проти 8,4 \pm 1,6 пг/мл до лікування (p<0,05).

Вміст цАМФ збільшився при лікуванні еналаприлом на 8,1% і лозартаном на 7,7%. цГМФ дещо знизився на 3% і на 8,1% при терапії лозартаном і еналаприлом відповідно. Суттєво під впливом вказаних препаратів не змінився рівень 6-кето-ПГФ1 α .

Таблиця 6

**Вміст цАМФ, цГМФ, ендотеліну-1, 6-кето-ПГФ1 α у хворих ХСН
під впливом лікування модулятором РААС лозартаном. (M \pm SD)**

ФК ХСН n=37	цАМФ нмоль/л		цГМФ нмоль/л		ендотелін-1 пг/мл		6-кето-ПГФ1 α пг/мл	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після Лікування
ХСН-0 ФК	21,6 \pm 5,8	20,4 \pm 5,6	6,8 \pm 1,4	6,1 \pm 1,3*	8,1 \pm 1,7	6,2 \pm 1,4*	87,5 \pm 27,4	84,0 \pm 26,9
ХСН-I ФК	21,4 \pm 5,6	26,3 \pm 5,4	6,3 \pm 1,3	6,5 \pm 1,4	7,8 \pm 1,6	6,6 \pm 1,3*	105,8 \pm 32,1	88,2 \pm 21,6
ХСН-II ФК	23,6 \pm 6,1	28,4 \pm 7,2	6,3 \pm 1,3	6,5 \pm 1,1	8,1 \pm 1,6	7,2 \pm 1,8*	103,3 \pm 28,6	95,0 \pm 29,4
ХСН-III ФК	25,2 \pm 7,9	34,8 \pm 9,6*	7,0 \pm 1,2	6,7 \pm 1,5	7,1 \pm 1,6	6,4 \pm 1,4*	100,2 \pm 26,7	108,6 \pm 32,3
ХСН-IV ФК	23,0 \pm 6,7	33,0 \pm 7,8*	6,6 \pm 1,2	6,3 \pm 1,4	10,9 \pm 2,3	6,7 \pm 1,1*	91,5 \pm 26,4	169,3 \pm 32,7*
Контрольна група	11,3 \pm 2,6		7,4 \pm 1,3		5,7 \pm 1,4		85,4 \pm 21,6	

Примітка* 0.05 < p < 0,1у порівнянні з вихідним рівнем

Аналізуючи вплив указаних препаратів на рівень вазоактивних субстанцій у хворих з різними ФК ХСН (табл.5,6), слід відмітити помірне зниження ендотеліну-1 у крові хворих ХСН I-IIФК, що свідчить про обмежений вплив цих груп лікувальних препаратів на механізми вивільнення ендотеліну-1 на ранніх стадіях ХСН. Суттєве зниження його вмісту при ХСН-IIIФК і, особливо, ХСН IV-ФК свідчить, з одного боку, про більш виражений вплив модуляторів РААС на вивільнення ендотеліну при тяжкому ступені ХСН, а з другого боку, про більш значимий вклад РААС в механізми вивільнення ендотеліну-1.

Загалом по функціональних класах спостерігається тенденція до незначного підвищення синтезу простагліну, дія якого направлена на зменшення вазопресорних впливів надлишкової продукції ET-1 та нестачі утворення оксиду азоту.

Участь цитокінів у патогенезі ХСН передбачає можливість ефективного впливу на перебіг захворювання при допомозі нових класів лікувальних препаратів – інгібіторів синтезу і активності ФНП1 α , а також препаратів, які відновлюють функцію ендотелію.

У зв'язку з цим нами проведено вивчення впливу інгібітора АПФ еналаприлу і β -адреноблокатора метопрололу у хворих ХСН на рівень прозапальних цитокінів (ФНП1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6) та СРБ. Оцінка вмісту прозапальних цитокінів та СРБ проводилась до призначення і через 8 тижнів від початку терапії за умови стабільного прийому вище вказаних медикаментозних препаратів. Проводилась порівняльна оцінка дії наступних груп препаратів: монотерапії еналаприлом, монотерапії метопрололом і комбінованого застосування цих препаратів.

При монотерапії еналаприлом (табл. 7) вихідний рівень ФНП1 α був достовірно підвищений у всіх хворих і склав $221,3 \pm 35,8$ пг/мл ($p < 0,001$) у порівнянні з контролем. При повторному обстеженні трапилось суттєве зниження ФНП1 α до $35,8 \pm 10,4$ пг/мл ($p < 0,01$ в порівнянні з вихідними показниками).

Рівень ІЛ-6 до проведення лікування еналаприлом був збільшений у 92% хворих і складав $99,6 \pm 24,7$, що достовірно відрізнялось від показників групи контролю ($p < 0,001$). Після лікування еналаприлом зниження вмісту ІЛ-6 було відмічено у 93,4% хворих і складало в середньому $36,8 \pm 12,9$, що в 3 рази менше вихідного показника ($p < 0,01$).

Аналогічні зміни вмісту ІЛ-1 β виявлені під впливом еналаприлу. Вихідний рівень ІЛ-1 β був збільшений у всіх хворих з СН і склав $356,9 \pm 57,8$ пг/мл, достовірно відрізняючись від показника групи контролю ($p < 0,001$). Під впливом лікування еналаприлом вміст ІЛ-1 β зменшився майже в 4,8 рази в порівнянні з вихідним показником і склав $75,2 \pm 25,3$ пг/мл ($p < 0,01$).

Таблиця 7

Зміни вмісту СРБ та прозапальних цитокінів у хворих СН при ІХС під впливом лікування еналаприлом та метопрололом.

Показники	Препарати					
	еналаприл		метопролол		еналаприл + метопролол	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
СРБ	$6186,3 \pm$	$5565,0 \pm$	$4022,5 \pm$	$3970,6 \pm$	$6744,5 \pm$	$5803,8 \pm$
нг/мл	1843,2	2171,4*	1735,0	1249,6	1846,4	1539,5*

ФНП1α	221,3±	35,8±	459,7±	204,4±	205,7±	165,9±
пг/мл	35,8	10,4**	87,6	49,3**	41,7	34,8*
ІЛ-6	99,6±	36,8±	145,6±	102,2±	175,6±	160,5±
пг/мл	24,7	12,9**	32,6	21,4*	32,5	21,9
ІЛ-1β	356,9±	75,2±	206,3±	200,2±	335,2±	262,5±
пг/мл	57,8	25,3**	48,9	47,6	87,4	39,8*

Примітка * $p < 0.05$ у порівнянні з вихідними показниками

** $p < 0.01$ у порівнянні з вихідними показниками (оцінка достовірна для паралельних визначень)

Таким чином під впливом лікування еналаприлом суттєво знизився вміст у крові прозапальних цитокінів. Порівняльна оцінка динаміки СРБ, простежена у хворих, пролікованих еналаприлом, свідчить, що вміст СРБ у вихідному стані був достовірно збільшений і складав $6186,3 \pm 1843,2$ нг/мл, ($p < 0,001$ у порівнянні з контролем). При лікуванні еналаприлом рівень СРБ зменшився на 32,1% і склав $5565 \pm 2171,4$ нг/мл, що достовірно відрізнялось від його вихідного рівня ($p < 0,05$). У зв'язку з цим досить помітне значно менше зниження вмісту СРБ у хворих під впливом лікування еналаприлом в порівнянні зі ступенем зниження прозапальних цитокінів.

Вплив застосування метопрололу у вигляді монотерапії характеризувався наступним. Через 8 тижнів після лікування вміст ФНП1α в крові знизився в 2 рази і склав $204,4 \pm 49,3$ пг/мл ($p < 0,01$) в порівнянні з вихідним рівнем, який складав $459,73 \pm 87,6$ пг/мл і був вірогідно вище контролю ($p < 0,001$)

Вміст ІЛ-6 до лікування метопрололом був суттєво підвищений в порівнянні з показником контролю і складав $145,6 \pm 32,6$ пг/мл ($p < 0,001$). Після лікування знизився до $102,2 \pm 21,4$ пг/мл ($p < 0,05$), не досягаючи все таки контрольних показників. Вміст ІЛ-1β також був підвищений у хворих до застосування метопрололу і складав $206,3 \pm 48,9$ пг/мл (в порівнянні з контролем $p < 0.001$). Монотерапія метопрололом не привела до суттєвого зниження рівня ІЛ-1β, який склав після лікування $200,2 \pm 47,6$ пг/мл.

Отже, щодо впливу метопрололу на ФНП1α, ІЛ-6, ІЛ-1β, слід звернути увагу, що найбільш значиме зниження прозапальних цитокінів було характерно для ФНП1α, у той же час як вміст ІЛ-1β, ІЛ-6 суттєво не змінювався. Спостерігалась тенденція до деякого зниження показників цих субстанцій. Оцінка змін СРБ у хворих при лікуванні метопрололом показала, що рівень СРБ знизився також помірно, всього на 2%, залишаючись суттєво підвищеним (до лікування $4022,5 \pm 1735,0$ нг/мл, після- $3970,6 \pm 1249,4$ нг/мл). Комбінована терапія метопрололом та еналаприлом ха-

рактеризувалась зниженням вмісту як прозапальних цитокінів, так і СРБ. Вміст ФНП1 α після лікування зменшився на 19,5%, ІЛ-6 на 9%, ІЛ-1 β на 21%, СРБ на 14%.

Аналізуючи зміни вмісту цитокінів та маркеру запалення СРБ під впливом лікування еналаприлом і метопрололом в залежності від ФК ХСН, ми спостерігали зниження рівня СРБ при ХСН І ФК на 22,8% ($p<0,05$), ХСН ІІ ФК на 47,6% ($p<0,01$), ХСН ІІІ ФК на 24,1%, ХСН ІV ФК на 26,3%. Найбільш суттєве зниження ФНП1 α при ІФК ХСН на 54,1% ($p<0,05$), при ІІ ФК на 34% ($p<0,05$). У 3 рази знизився рівень ФНП1 α у хворих ІІІФК ($p<0,01$), при ІV ФК це зниження склало 39% ($p<0,05$). Менш значиме було зниження вмісту в крові ІЛ-6. При ХСН І ФК воно склало 9,6%, ФК ІІ-11%, ФК ІІІ-40% ($p<0,05$) і лише у хворих ІV ФК відмічалось деяке підвищення його при лікуванні (до лікування $157,3 \pm 39,6$ пг/мл, після- $215,5 \pm 109,5$ пг/мл). Суттєво значимі зміни в крові ІЛ-1 β : при ХСН І ФК його вміст знизився на 90% ($p<0,05$), ІІФК-32% ($p<0,05$), ІІІФК-34% ($p<0,05$), ІVФК-36% ($p<0,05$). Разом з тим нормалізації його вмісту не спостерігалась.

ВИСНОВКИ

Хронічна СН, обумовлена ІХС, характеризується підвищеною активністю нейрогуморального вазоспастичного функціонального ланцюга ендотелію та інтенсивністю запальних процесів.

1. Ендотеліальна дисфункція характеризується збільшенням вмісту в крові вазоспастичного та промітогенного фактору ендотеліну-1 і недостатнім синтезом протилежно діючого – оксиду азоту, індикатором синтезу якого є цГМФ. Максимального рівня вміст ЕТ-1 в периферичній крові досягає у хворих ІІІ-ІV ФК.

2. Активація запальних механізмів починається з ранніх стадій СН і прогресує з підвищенням важкості ХСН. Маркерами прогресування запальних механізмів є збільшення СРБ і цитокінів: ФНП1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6.

3. Зміни цитокінової ланки запалення свідчать про фазовість їх включення в патологічний процес розвитку ХСН, агоністичного впливу на всіх етапах ХСН і переважаючої активації ІЛ-1 β у хворих ІV ФК ХСН.

4. Вплив на дію РААС модуляторів ІАПФ і БР АТ ІІ призводить до зниження вмісту ефекторної ланки вазоспастичної реакції ЕТ-1 одночасно зі зниженням субстанцій, що визначають запальні реакції: СРБ, ФНП1 α , ІЛ-6, ІЛ-1 β . Це свідчить про взаємозв'язок та взаємообумовленість порушених функцій ендотелію та активації процесу запалення.

5. Використання селективного блокатора метопрололу достовірно зменшує рівень в периферичній венозній крові ФНП1 α , при відсутності значного впливу на рівень СРБ, ІЛ-1 β , ІЛ-6.

6. Комбінована терапія хронічної серцевої недостатності іАПФ еналаприлом та селективним бета-адреноблокатором метопрололом супроводжується зменшенням інтенсивності запальних процесів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для оцінки важкості хронічної серцевої недостатності рекомендовано проводити дослідження вмісту ендотеліну – 1 у крові та рівня прозапальних цитокінів. Підвищення рівня ендотеліну – 1 вище 9 пг/мл свідчить про наявність не менше, ніж III ФК ХСН.

Необхідне використання іАПФ, еналаприлу чи блокатора рецепторів ангіотензину II, лозартану, в поєднанні з бета – блокатором, метопрололом, починаючи з I – II ФК ХСН для відновлення функції ендотелію та зменшення інтенсивності запальних процесів.

Селективне використання модюляторів дії РААС та бета – адреноблокаторів необхідно для зменшення швидкості розвитку ХСН. При цьому модюлятори дії РААС обов'язково повинні використовуватись у хворих III – IV ФК ХСН.

ПУБЛІКАЦІЇ

З теми дисертації опубліковано сім друкованих праць

1. Псарьова В.Г. Ендотеліальні механізми серцевої недостатності при ішемічній хворобі серця // Вісник Сумського державного університету. – 2003. – №9. – С.133-137.

2. Псарьова В.Г. Стан ендотеліальних механізмів у хворих серцевою недостатністю при лікуванні інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. – 2004. – №614. – Випуск 7. – С.89-93.

3. Псарьова В.Г., Алексеєнко Н.О., Кочуєва М.М., Годлевська О.М. Особливості імунологічного стану у хворих з постінфарктним кардіосклерозом // Вісник Вінницького державного університету. – 2003. – №2/1. – С.440-441. (Автор забезпечувала підбір хворих та їх обстеження в динаміці лікування, проводила аналіз отриманих результатів.)

4. Алексеєнко Н.О., Власенко М.А., Кочуєва М.М., Годлевська О.М., Псарьова В.Г., Магдालіц Т.І. // Структурно-функціональний стан лівого шлуночка серця у хворих постінфарктним кардіосклерозом при лікуванні бета-адреноблокаторами та інгібіторами АПФ // Проблеми медичної науки та освіти. – 2003. – №4.- С. 37-39. (Автор забезпечувала підбір хворих та їх обстеження в динаміці лікування, аналізувала отримані результати.)

5. Псарьова В.Г. Запальні механізми хронічної недостатності кровообігу у хворих на ішемічну хворобу серця // Вісник Сумського державного університету. – 2004.- №7. – С. 164-167.

6. Власенко М.А., Годлевська О.М., Власенко О.А., Магдालіц Т.І., Ихненко Р.І., Псарєва В.Г., Кочуєва М.Н. Структурно – функціональное ремоделирование миокарда левого желудочка у больных в постинфарктном периоде.// Материалы Всеукраинской научно – практической конференции “Лекарства – человеку” с международным участием. – Харьков, 2004. – С.34-36. (Автор

забезпечувала підбір хворих та їх обстеження в динаміці лікування, аналізувала дані обстежень, проводила статистичну обробку.)

7. Власенко М.А., Магдалиц Т.И., Власенко О.А., Псарёва В.Г. Лечение пароксизмов фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией. // Материалы Всеукраинской научно – практической конференции “Лекарства – человеку” с международным участием. – Харьков, 2004. – С. 37-38. (Автор забезпечувала підбір хворих та їх обстеження в динаміці лікування, аналізувала дані обстежень.)

АНОТАЦІЯ

Псарьова Валентина Григорівна. Ендотеліальні та запальні механізми серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Харківський державний медичний університет МОЗ України. – Харків, 2004.

Дисертація присвячена вивченню показників ендотеліальної дисфункції, прозапальних цитокінів та маркеру запалення С-реактивного протеїну у взаємозв'язку з ФК СН на фоні ішемічної хвороби серця та визначенню можливостей і клініко-патогенетичної значущості терапевтичної корекції вазоспастичних та промітогенних факторів ендотелію та цитокінової активності. Встановлено, що прогресування СН асоційовано з вираженням ендотеліальної дисфункції (про це свідчить прогресивне збільшення вазоконстрикторних субстанцій і зниження рівня вазоділяторних) та активацією запальних механізмів, яка починається з ранніх стадій СН і прогресує з підвищенням важкості ХСН.

Вплив на дію РААС модуляторів іАПФ еналаприлу і блокатору рецепторів АТІІ лозартану спричинив зниження ефекторного ланцюга вазоспастичної реакції ендотеліну-1, зокрема, найбільш значиме при терапії еналаприлом.

Одночасно знижувався рівень субстанцій, що визначають запальні реакції. Це є свідченням взаємозв'язку та взаємообумовленості порушених функцій ендотелію та активації процесу запалення.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, циклічні нуклеотиди, ендотелін-1, С-реактивний протеїн, еналаприл, метопролол.

АННОТАЦИЯ

Псарёва Валентина Григорьевна. Эндотелиальные и воспалительные механизмы сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Харьковский государственный медицинский университет МОЗ Украины. – Харьков, 2004.

Диссертация посвящена изучению провоспалительных цитокинов, маркера воспаления С-реактивного белка, эндотелиальной дисфункции у больных сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца и выяснению возможностей клинико-патагенетической значимости терапевтической коррекции активности вазоспастических, промитогенных субстанций эндотелия и процессов воспаления.

У 119 больных с ХСН, обусловленной ИБС и 21 лица контрольной группы исследованы провоспалительные цитокины (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), СРБ, нейрогуморальные параметры (вазоконстрикторный пептид эндотелин-1; циклические гуанозинмонофосфат, аденозинмонофосфат, стойкий метаболит простаглицина 6-кето ПГФ 1α), ассоциированные с функциональным классом сердечной недостаточности.

Выяснено, что прогрессирование СН при ИБС характеризовалось статистически значимым повышением эндотелина-1, достигающим максимальных значений при III-IV ФК ХСН; цАМФ, повышение которого отмечалось уже у больных ИБС без СН и достигало максимальных показателей при III ФК, оставаясь повышенным при IV ФК. Таким образом, соответственно прогрессированию СН увеличивались показатели уровня вазоспастических субстанций, достигающие наиболее высоких значений при III-IV ФК.

Показатели, характеризующие вазодилататорную функцию вели себя следующим образом. ЦГМФ был статистически ниже уровня контрольной группы при всех ФК СН, за исключением II ФК СН, где они практически соответствовали показателю контроля.

Уровень 6-кето ПГФ 1α с прогрессированием СН увеличивался незначительно. Наибольшее повышение отмечено (на 32%) при II ФК СН по сравнению с контролем.

Анализируя изменения СРБ, ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 у больных СН в зависимости от ФК, сделан вывод, что они характеризовались значительным повышением СРБ, как маркера воспаления, так и провоспалительных цитокинов. Повышение содержания в периферической венозной крови ФНО α максимально выражено у больных III ФК и достоверно уменьшается, оставаясь все же повышенным по сравнению с контролем, у больных IV ФК ХСН, что возможно, свидетельствует о снижении компенсаторных возможностей организма. Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6 статистически значимо повышено у больных с тяжелыми классами СН – III-IV.

Проанализирована динамика уровня нейрогуморальных факторов под влиянием лечения иАПФ эналаприлом и блокатором рецепторов ангиотензина-2 лозартаном, а также динамика цитокиновых показателей, СРБ у больных ХСН обусловленной ИБС под влиянием лечения иАПФ эналаприлом, β -блокатором – метопрололом. Влияние лечения ингибитором АПФ эналаприлом и

блокатором рецепторов ангиотензина-2 лозартаном привело к уменьшению синтеза эндотелина-1 (на 25,8% и 16,2% соответственно) и его влияния за счет снижения его содержания в крови и увеличению синтеза простациклина. В динамике лечения эналаприлом и метопрололом содержание ФНО1 α было подвержено более существенному влиянию, чем содержание ИЛ-6, СРБ и ИЛ-1 β при таком виде терапии.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, циклические нуклеотиды, эндотелин-1, С-реактивный протеин, эналаприл, метопролол, лозартан.

SUMMARY

Psaryova Valentina Grygorivna. Endothelial and inflammatory mechanisms of cardiac failure in the patients with ischemic heart disease. – Manuscript.

Thesis for a Candidate's of Medical science degree by speciality 14.01.11 cardiology. – Kharkiv state medical university, of Ministry of Health of Ukraine, Kharkov, 2005.

The dissertation is devoted to research of endothelial dysfunction parameters, anti-inflammatory cytokines and inflammation marker C-reactive protein in relation to the cardiac failure functional class at ischemic heart disease and determining of possibilities and clinical pathogenic value of therapeutic correction of vasospastic and promitogenous endothelial factors and cytokins activity.

It was established that cardiac failure progressing is associated with endothelial dysfunction progressing (the evidence of progressive increase of vasoconstrictive substances and decrease of vasodilated level) and activation of inflammatory mechanisms which stars with early stages of cardiac failure and progresses on increasing of chronic cardiac failure rise.

Influence on RAAS of IAPE modulators and losartan resulted in decreased effectory chain of endothelin-1 vasospastic reaction more significant at enalapril therapy. At the same time the level of substances which determine the inflammatory reactions.

It is an evidence of correlation and co-dependence of the disordered functions of endothelium and inflammatory process activation.

Key words: Chronic heart failure, cyclic nucleotides, endothelin-1, C-reactive protein, RAAS inhibitors.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРЧЕНЬ

- БАБ – бета-адренергічні блокатори
ІХС – ішемічна хвороба серця
ІЛ-1 β – інтерлейкін 1
ІЛ-6 – інтерлейкін 6
ФНП α – фактор некрозу пухлин альфа
цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат
цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат
ЕТ-1 – ендотелін 1
ФК ХСН – функціональний клас серцевої недостатності
СРБ – С-реактивний білок
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САС – симпатично-адреналова система
іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
БР АТ II – блокатори рецепторів ангіотензину- II
6-кето ПФ α – 6-кето простогландин $\Phi\alpha$.
НА – норадреналін

Підписано до друку 25.06.04.

Формат 60x84. Умовн. друк. арк. 0,7.

Тираж 100 прим. Замов. № б/н